

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. U. Zollinger

**Betrachtungen zur Frage des
Entstehungsortes des Renins an Hand
histologischer Untersuchungen der
Rattenniere nach Injektion
von Natriumtartrat**

Beitrag zur Histologie der Rattenniere

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Paul Meyer

von Olten, Kt. Solothurn

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zürich 1950
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. U. Zollinger

Betrachtungen zur Frage des Entstehungsortes des Renins an Hand histologischer Untersuchungen der Rattenniere nach Injektion von Natriumtartrat

Beitrag zur Histologie der Rattenniere

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Universität Zürich

vorgelegt von

Paul Meyer

von Olten, Kt. Solothurn

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zürich 1950

Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



Mit Unterstützung der Sandoz-Stiftung zur Förderung der
medizinisch-biologischen Wissenschaften

EINLEITUNG

Schon 1898 hatten *Tigerstedt* und *Bergmann* gezeigt, dass die Injektion eines Nierenextraktes bei Tieren von einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes gefolgt sein kann.

Goldblatt (seit 1934) bewies eindrücklich, dass eine Durchblutungs-drosselung der Niere eine Hypertonie erzeugen kann. Damit war dem Problem des renalen Hochdruckes eine neue Richtung gegeben, indem Anhaltspunkte für die Annahme eines von der ischämischen Niere produzierten, pressorischen Stoffes gewonnen wurden.

Dazu kam die Beobachtung aus der Klinik, dass eine einseitige Nierenläsion beim Menschen ebenfalls einen Hochdruck zur Folge haben kann. *Zollinger* (1949) zeigte am Beispiel der Kittniere, dass ein einseitiges Nierenleiden bei einem Teil der Hypertoniker als Ursache der Blutdrucksteigerung in Frage kommt.

Damit steht fest, dass die Niere einen pressorischen Stoff absondert und zwar sowohl die gesunde wie auch in noch stärkerem Masse die ischämische Niere. Dieser Stoff wird Renin genannt.

Braun-Menéndez (1946) fanden, dass die Niere das Renin, welches selbst inaktiv ist, selbst absondert. Das Renin ist ein Protein und wird von dem von der Leber gebildeten Hypertensinaktivator zum aktiven pressorischen Prinzip, dem Hypertensin, aktiviert. In verschiedenen Geweben sowie in den Nieren, im Plasma, in den Erythrozyten und im Intestinaltrakt wird eine Hypertensinase gebildet, welche das Hypertensin wiederum in eine inaktive Form führt. Möglicherweise ist die antihypertensi-

ve Wirkung der gesunden Niere beim einseitigen Goldblattversuch auf die Bildung dieser Hypertensinase zurückzuführen.

Die Frage nach dem Entstehungsort des Renins in der Niere ist noch nicht endgültig entschieden. *Goormaghtigh* (1932) fand, dass bei akut verlaufendem Scharlach mit Hypertonie die Polkissenzellen vermehrt waren. 1944 beschrieb er eine Hypertrophie des sog. juxtaglomerulären Apparates beim experimentellen Drosselungshochdruck bei Kaninchen und Hunden. Er schrieb daher die Bildung des Renins den myoepithelialen Zellen des Vas afferens — auch e-Zellen oder Polkissen genannt — zu. Sein Mitarbeiter *Elaut* fand seinerseits eine Hypertrophie des Polkissens bei Hunden mit «Entzündungshochdruck».

Graef (1940) beschrieb eine Hypertrophie des Polkissens beim renalen Hochdruck des Menschen und beim experimentellen, renalen Drosselungshochdruck beim Hund, beim Kaninchen und bei der Ratte. *Dunihue* (1941) wies ferner darauf hin, dass nach Drosselung der Nierenarterie eine Zunahme der granulierten Zellen des Polkissens an Grösse und Zahl als einzige fassbare histologische Veränderung nachzuweisen war.

Diese Befunde wurden von *Oberling* (1944) auf Grund von genauen Untersuchungen an Nieren von Hypertonikern bestritten. Ebenso fand *Schloss* auf Serienschnitten von Nieren hypertoner Ratten keinen Zusammenhang zwischen Hochdruck und Zahl oder Grösse der e-Zellen, ja diese letzteren sollen sogar in beiden Nieren fehlen können. Nach diesem Autor sollen bei der Entstehung des renalen Hochdruckes eher die Tubuli eine Rolle spielen.

Gegen die Hypothese der Bildung von Renin durch die e-Zellen sind auch die Beispiele der «endokrinen Niere» *Selyes* und der Kittniere (*Zollinger*) anzuführen. Der juxtaglomeruläre Apparat weist in diesen beiden Fällen keine Zeichen von Hyperaktivität auf. Er degeneriert und verödet sogar völlig.

Feyrter und sein Schüler *Ludwig* machten 1943 die Beobachtung, dass bei genuiner Hypertonie und in chronisch kranken Nieren allgemein die Mittelstückknospen auffallend reichlich im Sinne einer «als krankhaft zu bezeichnenden Steigerung

der Endophytie» nachzuweisen waren. Diese Autoren vermuteten daher, dass die Mittelstückknospen, bzw. die sog. Becher-schen Zellgruppen als Entstehungsort des Renins in Frage kämen.

Es lag somit nahe, die Wirkung von Stoffen zu untersuchen welche die Mittelstücke elektiv schädigen und gleichzeitig nachweisbar den Reningehalt der Niere herabsetzen.

Friedman und *Kaplan* (1943) konnten einerseits nachweisen, dass die Verfütterung von pulverisierten Kaninchennieren bei Hunden eine Blutdrucksteigerung hervorrief. Die Verfütterung tartratgeschädigter Nieren hatte andererseits nur eine geringe Blutdruckerhöhung zur Folge. Quantitativ war der Reningehalt der tartratgeschädigten Nieren auf $\frac{1}{14}$ herabgesetzt. Da die blutdrucksteigernde Wirkung der pulverisierten Kaninchenniere auf den Gehalt an Renin zurückgeführt wird, so scheint dieses Versuchsergebnis ein wichtiger Hinweis auf die Relation zwischen dem Reningehalt der Kaninchenniere und deren Schädigung durch Tartrat zu sein. Infolgedessen könnten an Hand der genauen Lokalisation der Tartratschädigung der Niere Rückschlüsse auf den Entstehungsort des Renins gewonnen werden.

Die Untersuchungen an der durch Tartrat geschädigten Niere gehen auf *Hellen* und *Spiro* (1897) zurück. Diese Autoren fanden an der mit Tartrat behandelten Kaninchenniere eine Degeneration des Epithels der Tubuli contorti, «Paralyse» der Kapillaren und Obliteration der glomerulären Kapselräume.

Underhill (1913) fand nach s. c. Injektion von 0,9 g/kg KG Tartrat beim Kaninchen eine fast totale Nekrose der Tubuli contorti. «In der Rinde scheinen nur noch die Sammelröhren Kerne zu enthalten. Auch diejenigen Abschnitte des Nephrons, die den Tubuli contorti II entsprechen könnten, zeigen ein geschwollenes Epithel mit meist pyknotischen Kernen. Bei gleichbleibender Dosis weisen fast alle proximalen Tubuli contorti eine totale Zerstörung ihres Epithels auf. Das frühere Stadium des Prozesses, das auch in den distalen Tubuli contorti zu sehen ist, besteht in einer Vakuolisierung des Epithels mit Kernretention. Bei niedrigeren Dosen (0,5 g/kg KG) ist nur eine Vakuolisierung des

Epithels der Tubuli contorti nachzuweisen. Bei Dosen von 1,0 g/kg KG zeigen die Nieren eine starke Nekrose, die alle distalen und die meisten proximalen Tubuli betrifft. Beim Hund wurden mit 0,9 g/kg KG Adynamie und Erbrechen und histologisch eine Vakuolisierung der Tubuli contorti beobachtet.»

1915 beobachteten *Potter* und *Bell* nach s.c. Application von Tartrat beim Kaninchen eine starke Nekrose des Epithels der Tubuli contorti I.

In diesen Arbeiten wird somit festgestellt, dass das Tartrat spezifisch das Epithel der Tubuli contorti schädigt. Aus den Beschreibungen der histologischen Schnitte ist weiter zu entnehmen, dass sowohl die Tubuli contorti I wie auch die Tubuli contorti II geschädigt werden. Eigenartig ist ferner die Beobachtung einer Obliteration der glomerulären Kapselräume und des Auftretens hyaliner Tropfen in den Tubuli contorti I, welche den Verdacht einer Glomerulumschädigung im Sinne einer Glomerulonephrose erwecken.

Friedman und *Kaplan* beschreiben die an der Kaninchen-niere durch das Tartrat hervorgerufenen Veränderungen folgendermassen: «Bei Dosen unter 1,0 g/kg KG wird nach 24 Stunden ein Oedem der proximalen Tubuli contorti, welche an ihrem Bürstensaum erkannt werden, beobachtet. Ueber 1,0 g/kg KG Tartrat verursacht Nekrosen in den proximalen Tubuli contorti ohne nachweisbare Veränderungen in den Glomerula.» Die arterioglomeruläre Komponente samt der Becher'- und der Goormaghtigh'schen Zellen, sowie die Mittelstücke waren von diesen Autoren als unverändert beschrieben. Sie zogen aus diesen Feststellungen den Schluss, dass in der Säugerniere das Epithel der proximalen Tubuli contorti an der Bildung oder Speicherung von Renin beteiligt sei.

Diese Beobachtungen stimmen aber insofern mit denjenigen *Underhill's* nicht überein, als ausschliesslich die proximalen Tubuli contorti als geschädigt bezeichnet werden. Diese Autoren haben keine deutlichen Veränderungen an den Tubuli contorti II nachgewiesen, wogegen in der Arbeit *Underhill's* diese Abschnitte des Nephrons wiederholt nekrotisch oder degeneriert gefunden wurden.

In Bezug auf die Frage nach dem Entstehungsort des Renins stehen sich nach dem Obengesagten drei Hypothesen gegenüber: die Hypothese der Reninproduktion durch die e-Zellen des Vas afferens (*Goormaghtigh, Dunihue* u. a.), diejenige der Absonderung des Renins durch die Mittelstückknospen und die Becher'schen Zellgruppen (*Feyrter* u. a.) und schliesslich eine solche der Bildung von Renin in den Hauptstücken (*Friedman und Kaplan*).

In der vorliegenden Arbeit werden nun weitere Untersuchungen angestellt über die histologischen Veränderungen, welche eine s. c. Application von Natriumtartrat in der Rattenniere hervorruft. Es schien uns dies notwendig, um die blutdrucksenkende Wirkung des Tartrats morphologisch mit der Läsion bestimmter Nierenelemente in Beziehung zu bringen und damit ev. die Lokalisation der Reninproduktion zu ermöglichen. Wir verwendeten einerseits histologische Spezialfärbungen und anderseits die Karminspeicherung in den Tubuli contorti I. Es wurden die Folgen verschiedener Dosierungen während verschiedener Zeitspannen verglichen. Wir untersuchten speziell die bisher nicht geschädigt gefundenen Abschnitte des Nephrons: die Glomerula, der juxtaglomeruläre Apparat, der intertubuläre Gefässapparat, die Zwischen- und Schaltstücke mit ihren schon von *Peter* (1909) und seither wiederholt beschriebenen Zwischen- und Schaltstückknospen sowie die von diesen abstammenden Becher'schen Zellgruppen.

Vor der Beschreibung unserer Versuche müssen wir jedoch die Histologie der fraglichen Nierenelemente erläutern, da in ihrer Nomenklatur noch eine gewisse Verwirrung herrscht, und überdies die Verhältnisse bei der Ratte noch nicht vollständig abgeklärt waren.

ANATOMISCH - HISTOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN

Nach *Peter* nennen wir Zwischenstück denjenigen distalen Teil des Mittelstückes, der dort beginnt, wo sich dieses an das Glomerulum anlegt (Macula densa) (Abb. 7/7) und mit dem Beginn des durch die basale Stäbchenstruktur charakterisierten Schaltstückes (Abb. 5/4) endet. Das Zwischenstück ist von einem besonders in der Trichromfärbung (nach Goldner) hellen, flachen Epithel ohne Stäbchenstruktur ausgekleidet und besitzt ein weites Lumen. Die Zellen sind gegeneinander und gegen das Lumen gut abgegrenzt. Das Zwischenstück besitzt wie das nachfolgende Schaltstück Auswüchse, die schon von *Henle* (1865) als Zwischen-, resp. Schaltstückknospen bezeichnet wurden und als Oberflächenvergrößerung des Mittelstückepithels aufgefasst werden können. Bei Versilberung nach da Fano wurden von uns in der Rattenniere solche Knospen, die durch eine schmale Lichtung mit dem Zwischenstück noch in Verbindung stehen, nachgewiesen (Abb. 8). Durch vollständige Abschnürung vom Zwischenstück entsteht die Becher'sche Zellinsel, die also ein Abkömmling des Zwischen- oder Schaltstückepithels ist (*Feyrter*). Bei der Ratte sind die Becher'schen Zellinseln auffallend selten, kommen aber sicher vor. Die Becher'schen Zellen sind nach des Entdeckers eigener Beschreibung kompakte oder bläschenförmige Zellgruppen mit hellem Protoplasma und färbbaren Granula. Die Kerne sind rund oder etwas abgeplattet mit ein bis zwei Nucleolen, die Zellgrenzen immer deutlich, besonders gegen eine gelegentlich vorhandene Lichtung (Abb. 3/3). Sie lassen sich nach da Fano versilbern. Ihre Lage, welche wie diejenige der Schalt- und Zwischenstücke durch nahe Beziehungen zu den Gefäßen (Abb. 5) ausgezeichnet ist (*von Möllendorff*: «auf Flachschnitten durch die menschliche Niere oft auffallend viele Schaltstücke um Venen herum») weist auf sehr enge funktionelle Beziehungen zu diesen hin und damit ev. auf ihren endokrinen Charakter. Die Follikelform soll nach *Appelt* weniger häufig sein als die kompakte. Man findet darin meist eine kolloidartige Masse, die sich

bei Trichromfärbung stark rot färbt und in Fettlösungsmittel nicht löslich ist (Abb. 3/3). Nach *Feyrter* sollen diese Zellgruppen wie die Zellen der Paraganglien des Sympathikus aussehen, — ein interessanter Vergleich in Bezug auf eine mögliche Beziehung zur Entstehung des Hochdruckes, auf die später noch eingegangen wird. Es stellt sich überhaupt die Frage, ob die Lebenstätigkeit des Mittelstückepithels eine endokrine sei (*Feyrter*). Darauf weisen die oben erwähnten engen Beziehungen zu den Gefässen, die Möglichkeit der Versilberung nach da Fano sowie die gestaltlichen, färberischen und chemischen Eigenschaften hin (*Feyrter*). Eigenartig ist anderseits die Tatsache, dass nach Zugrundegehen von Glomerula und Hauptstücken die Mittelstücke erstaunlich lange erhalten bleiben (*Schloss*), was ebenfalls für eine endokrine Tätigkeit sprechen würde.

Das Schaltstück zeichnet sich durch ein höheres Epithel mit deutlich abgegrenzten Zellen, basale Stäbchenstruktur und Fehlen des Bürstensaumes aus (Abb. 5/4). Bei Trichromfärbung bleibt es wie das Zwischenstück hell, da die roten Stäbchen und Granula, wie sie das Hauptstück aufweist, fehlen. Das Kaliber ist etwas grösser als dasjenige der Zwischenstücke, das Lumen im proximalen Stück weit, im distalen eng (*Peter*). In einer Beziehung jedoch gleicht das Schaltstück vollkommen dem Zwischenstück, denn es besitzt wie dieses Knospen, deren Zahl je nach Tierart wechselt, und offenbar bei der Ratte relativ gering ist, wenn sie auch nicht ganz fehlen (Abb. 8).

Am Hauptstück unterscheiden wir einen proximalen von einem distalen Anteil, welche sich in Bezug auf Speicherung von Farbstoffen, sowie auf Sensibilität gegenüber einwirkenden Giften verschieden verhalten. Das von uns angewendete Lithiumcarmin wird zum Beispiel im proximalen Teil viel stärker gespeichert als im distalen. Das Hauptstück ist durch den Bürstensaum, die undeutlichen Zellgrenzen, die basale Stäbchenstruktur und die rote Färbbarkeit mit der Trichromfärbung gekennzeichnet. Im Falle von Nekrose fallen sämtliche Unterscheidungsmerkmale weg, so dass sie nur noch selten an zurückgebliebenen Zellen oder an ihrer Lage erkannt werden können. Am sichersten ist die Erkennung mittels der Lithiumcarmin-Speicherung

möglich, da man in diesem Falle noch schollige Reste von Farbstoff im Lumen der nekrotischen Tubuli findet. Eindeutig ist die Bestimmung, wenn auf dem Schnitt der Abgang eines nekrotischen Hauptstückes direkt aus dem Glomerulum angetroffen wird (Abb. 1). In vielen Fällen ist die genaue Unterscheidung der nekrotischen Abschnitte unmöglich, so dass die voll ausgebildete Nekrose an sich für das Studium der Lokalisation der Schädigung nicht günstig ist. Viel eindeutiger sind leichtere Veränderungen wie trübe Schwellung, hyalintropfige Veränderung, Nekrobiose, Lösung von Zellen aus dem Verband und Mitosen, bezw. Mitonekrosen (*Masson*).

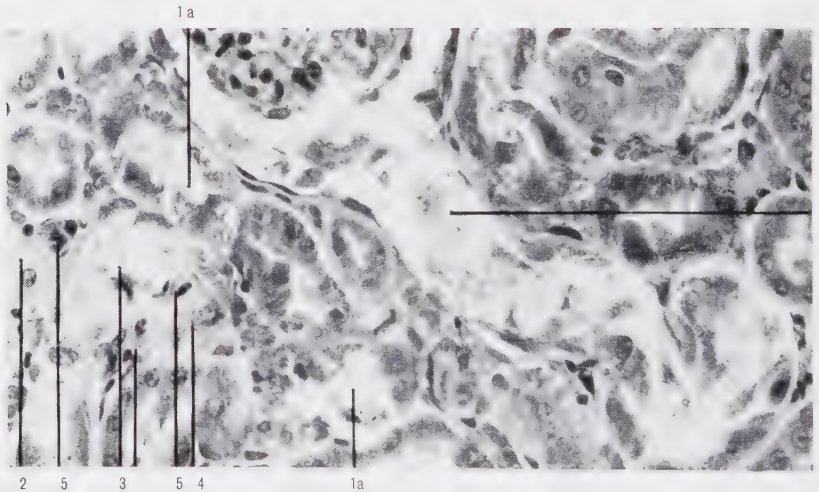


Abbildung 1

Ratte 3 erhielt 3,0 g/kg KG Tartrat, nach 24 Stunden getötet
Vergr. 360 $\times$, Trichromfärbung

- 1 Vom Glomerulum abgehendes nekrotisches Hauptstück
- 1a Weitere nekrotische Hauptstücke
- 2 Zwischenstück mit einer trüb geschwollenen Zelle und einer Pyknose
- 3 Nekrotisches Zwischen- oder Schaltstück
- 4 Schwer geschädigte Becher'sche Zellinsel
- 5 Intertubuläre Kapillare

Der sog. juxtaglomeruläre Apparat besteht aus den myoepithelialen Zellen — auch Goormaghtigh'sche Zellen, e-Zellen (*Schloss*), oder Polkissen (*Zimmermann*) genannt — dem sog. «Corpuscule nerveux sensitif» (*Goormaghtigh*) und der Macula densa.

Die myoepithelialen Zellen sind in der Media des praeglomerulären Abschnittes der Arteriola afferens gelegene, afibrilläre, epitheloide Zellen. Diese von *Ruyter* 1925 erstmals beschriebenen Zellen wurden 1935 von *Zimmermann*, der ihnen die Fähigkeit des Verschliessens des Vas afferens durch Quellung zuschrieb, als Polkissen bezeichnet. Wir haben in der Einleitung bereits auf ihre hypothetische Bedeutung hingewiesen. Beim Menschen wird dieser Abschnitt des Vas afferens regelmässig gefunden. Bei der Ratte ist er nur bei einem Teil der Arteriolae afferentes nachzuweisen (*Schloss*). Wir konnten diese Beobachtung bestätigen. Die Goormaghtigh'schen Zellen wurden zu Unrecht zeitweise mit den Becher'schen Zellen identifiziert. Die Becher'schen Zellgruppen sind aber stets im Zusammenhang oder in der Nähe von Zwischen- oder Schaltstücken anzutreffen. Sie sind direkte Abkömmlinge des Mittelstückepithels (*Peter*, bestätigt von *Oliver* u. a.), also sicher epithelialer Natur. Es handelt sich bei diesen Zellgruppen um vollkommen vom Mutterboden abgeschnürte Mittelstückknospen, die meist paravascular und periglomerulär gefunden werden. Die Beobachtung von *Möllerndorff's*, wonach sie intertubulär vorkommen sollen, konnte von uns bei der Ratte nicht bestätigt werden.

Das «Corpuscule nerveux sensitif» (*Goormaghtigh*) ist ein Haufen kleiner protoplasmaarmer Zellen mit abgeplatteten Kernen. Sie sind regelmässig am Gefässpol der Glomerula zwischen Macula densa und Glomerulum in Säulchen aufgestapelt zu finden. Goormaghtigh bezeichnete diese Zellen als Abkömmlinge des Nervensystems und umschrieb ihre Funktion als «Wachtpostenzellen». Nach anderen Autoren (*Kaufmann*) sollen sie Stoffe produzieren, die zur Quellung des Polkissens führen, also sekretorisch wirksam sein.

Die zuerst von *Golgi* 1889 beschriebene Macula densa besteht aus dichtgelagerten Kernen des Mittelstückepithels an der

Stelle, an welcher sich das Mittelstück als Zwischenstück an das Glomerulum anlegt (Abb. 7/7). Zimmermann fand, dass sie Beziehungen zur Arteriola afferens aufweist. Sie dient wahrscheinlich gewissermassen als Meldeposten, d.h. als sensibles Organ für die Reception des tubulären Binnendruckes.

METHODIK DER EIGENEN VERSUCHE

Es wurde eine Lösung von Natrium tartaricum crist. in aqua dest. verwendet, und zwar in verschiedenen Konzentrationen:

Lösung	I	30 mgr in 1 cc
Lösung	II	200 mgr in 1 cc
Lösung	III	300 mgr in 1 cc
Lösung	IV	400 mgr in 1 cc

Die Lösung wurde Ratten und Mäusen subcutan unter die Bauchhaut in Aethernarkose appliziert. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen mit Aether getötet und die Nieren in Formol-Sublimat und Regaud (Kaliumbichromat/Formol 40 %/4 : 1) fixiert. Anschliessend Paraffineinbettung.

Färbungen: HE, Masson' Trichrom (Modifikation Goldner)- und Membranfärbung nach Kimmelstiel-Wilson der in Formolsublimat fixierten Nieren, Heidenhain'sche Eisenhaematoxylin-Färbung und Bensley'sche Mitochondrienfärbung der in Regaud fixierten Nieren zur Darstellung der Mitochondrien.

BEFUNDE

I Tödliche Dosen bei Mäusen und Ratten:

Eine Maus stirbt in der Regel ca. eine Stunde nach Injektion einer Dosis von 7,0 g/kg KG Natriumtartrat unter Zeichen zunehmender Adynamie. Bei einer Dosis von 20,0 g/kg KG stirbt sie in 10 Minuten unter Krämpfen. Ratten ertragen durchschnittlich

Dosen von 8,0 bis 9,0 g/kg KG. Mit 10 g/kg KG stirbt eine Ratte von 180—200 g Gewicht in der Regel innert 12 Stunden unter Zeichen der Adynamie und Abnahme der Reaktionsfähigkeit.

II *Beschreibung der Nierenschnitte:*

Aus Platzgründen haben wir hier nur zwei besonders typische Beispiele ausgewählt. Ueber die restlichen Befunde orientiert die Tabelle Seite 18.

Ratte 7 265 g erhielt 265 mg Natriumtartrat entsprechend 1,0 g/kg KG, am 4. Tag getötet.

Befunde:

Glomerulonephrose leichten Grades. Die Schlingenmembranen sind deutlich verdickt. Sie bilden um die meisten Schlingen herum bei Membranfärbung besonders deutlich erkennbare, breite, dunkelblaue Säume, welche die Lichtung oft sehr deutlich einengen. Die Interzellulärsubstanz des Mesoangium ist diffus tiefblau gefärbt. Es finden sich keine Anhaltspunkte für eine entzündliche Zellproliferation.

Die Hauptstücke zeigen keine Nekrosen. Dagegen sind in der Mehrzahl der Hauptstückzellen die Mitochondrien deutlich verdickt und meist kugelig.

Viel deutlicher geschädigt erscheinen die Zwischen- und Schaltstücke. In einigen Zwischen- und Schaltstücken enthalten die Zellen Vakuolen, die Kernstruktur ist häufig kaum zu erkennen und viele Kerne sind pyknotisch. Weitere Zwischen- und Schaltstückzellen zeigen eine schwere trübe Schwellung. Diese Zellen sind ballonförmig aufgetrieben, ins Lumen stark vorspringend. Das Protoplasma erscheint fein gekörnt, z. T. schollig zerfallen; die Mitochondrien sind deutlich verdickt und häufig kugelig, während sie in den nicht geschädigten Tubuli als feine Stäbchen imponieren. Die Kerne sind schwach gefärbt, z. T. vakuolisiert, undeutlich begrenzt und oft pyknotisch. Einige Zellen enthalten zwei Kerne (Abb. 2/3 und 4).

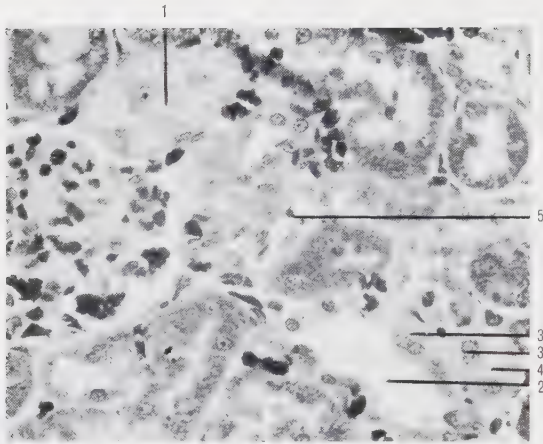


Abbildung 2

Ratte 7 erhielt 1,0 g/kg KG Tartrat, am 4. Tag getötet
Vergr. 360 $\times$, Trichromfärbung

- 1 Trüb geschwollene Becher'sche Zellinsel mit kaum erkennbaren Kernen
- 2 Geschädigtes Schaltstück mit ausser in der zweikernigen Zelle zerstörter Stäbchenstruktur
- 3 Zweikernige Zelle
- 4 Becher'sche Zellinsel mit einer 2-kernigen, trüb geschwollenen Zelle
- 5 Arteriole

Einzelne Querschnitte sowohl von Schalt- wie von Zwischenstücken zeigen eine sehr deutliche hyalintropfige Veränderung. Eigenartig ist die Tatsache, dass sowohl trübe Schwellung wie hyalintropfige Veränderung dort am stärksten sind, wo die Schalt- bzw. Zwischenstücke am nächsten an den Gefässen liegen. Es sind selten alle Zellen eines Querschnittes durch ein Zwischen- oder Schaltstück geschädigt, sondern stets nur einzelne Zellen oder auf einem Längsschnitt einzelne Segmente, die auf diese Weise Auftreibungen im Verlaufe des Tubulus bilden.

Die Macula densa ist nicht verändert, während auf einem Schnitt der ihr gegenüberliegende Abschnitt des Epithels trüb geschwollene Zellen und eine Mitose zeigt.

Es wurden in den Schalt- und Zwischenstücken verschiedene Mitosen gefunden, die unten im Zusammenhang gedeutet werden.

Die Goormaghtigh'schen Zellen sowie der gesamte juxta-glomeruläre Apparat zeigen keine Veränderungen. Auch die Arteriolen und die intertubulären Kapillaren sind intakt. Die Becher'schen Zellinseln sind selten nachweisbar; die vorhandenen sind z. T. deutlich trüb geschwollen mit kugeligen Mitochondrien und kaum erkennbarer Kernstruktur (Abb. 2/1 und Abb. 5). Das Interstitium zeigt keine entzündliche Reaktion und kein Oedem.

Ratte 3 230 g erhielt 690 mg Natriumtartrat, entsprechend 3,0 g/kg KG, nach 24 Stunden getötet.

Befunde:

Glomerulonephrose geringen Grades. Die Schlingenmembranen sind etwas verdickt und das Mesoangium diffus tiefblau gefärbt. Keine Zeichen entzündlicher Zellproliferation. Inselartig angeordnete, ausgedehnte Tubulusnekrosen um die Glomerula herum, sowie entlang der Venen der Rinden-Markgrenze. Die Nekrosen betreffen zur Hauptsache die Tubuli contorti I proximal (Abb. 1/1). Es finden sich aber daneben weitere nekrotische Tubuli (Abb. 1/1a), deren Erkennung schwierig ist, die aber der Lage nach oder durch die Nachbarschaft einer trüb geschwollenen Becher'schen Insel resp. einer Zwischenstückknospe als Zwischen- oder Schaltstück erkannt werden können (Abb. 1/3 und Abb. 3/2). In den nekrotischen Gebieten sind die Grenzen zwischen den einzelnen Tubuli unscharf, was die Erkennung der einzelnen Abschnitte erschwert. Die noch zu erkennenden Hauptstücke zeigen meist trübe Schwellung und Lösung von Zellen aus dem Verband. Die Zwischen- und Schaltstücke sind in den nekrotischen Gebieten auffallend selten zu erkennen. Einzelne davon zeigen deutlich eine Nekrobiose (Abb. 10). In den noch erhaltenen Mittelstücken zeigen die meisten Zellen Vakuolen, trübe Schwellung und Pyknosen sowie Lösung von Zellen aus dem Verband; auf einigen Querschnitten sind einzelne Zellen nekrotisch. Die Becher'schen Inseln sind hier sehr selten zu erkennen und erscheinen, wo sie vorhanden sind, deutlich trüb geschwollen mit kaum erkennbarer Kernstruktur (Abb. 1/4). Die Gefäße und

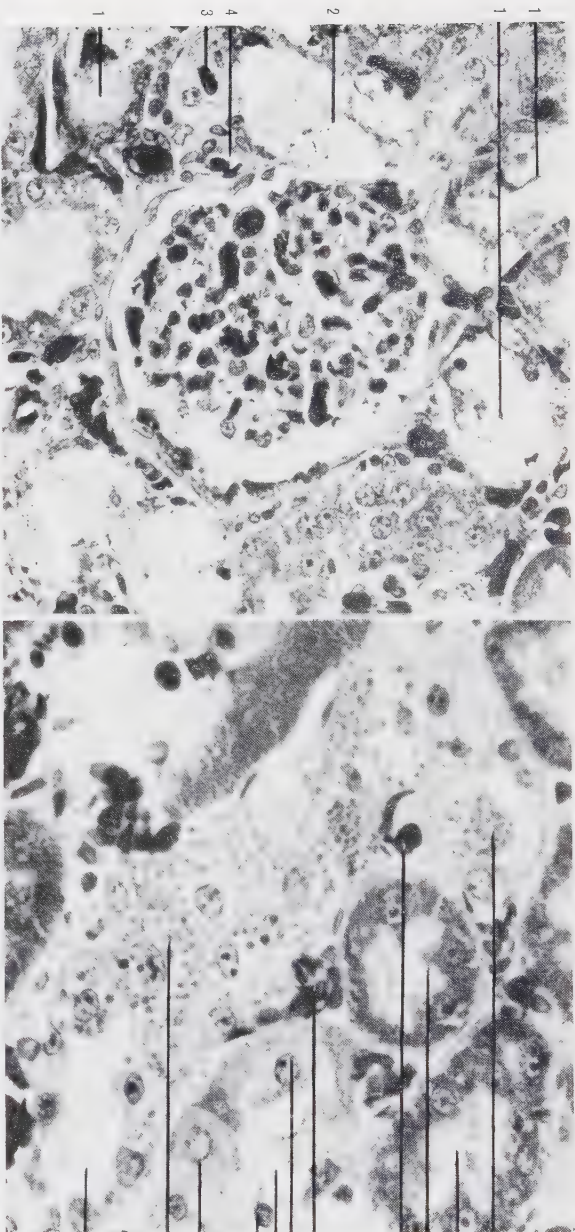


Abbildung 3

Ratte 3 erhielt 3,0 g/kg KG Tartarat, nach 24 Stunden getötet

Ratte 18 erhielt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 cc Carmin, am 3. Tag 3,0 g/kg KG Natriumtartarat, am 4. Tag getötet

Vergr. 500 X, Trichromfärbung

Vergr. 1000 X, Trichromfärbung

Abbildung 4

- 1 Nekrotische Hauptstücke
- 2 Nekrotisches Zwischen- oder Schaltstück
- 3 Trüb geschwollene Bechersehe Zellinsel
- 4 Follkeliform, mit karminrotem Inhalt
- 1 Arteriole

- 1 Unveränderter Teil des Zwischenstückes
- 2 Hyalintropfig veränderter Teil des Zwischenstückes
- 3 Zwischenstückknospe mit hyalintropfiger Veränderung
- 4 Intertubuläre Kapillare
- 5 Trüb geschwollene Schaltstückzellen
- 6 Schwer vakuolär degenerierte Schaltstückzelle
- 7 Pyknose
- 8 Unverändertes Hauptstück mit Carminspeicherung

die intertubulären Kapillaren sind intakt. Die Macula densa ist regelmässig vorhanden und unverändert. Die Goormaghtigh'schen Zellen sind nicht fassbar verändert. Am auffallendsten in dieser Niere sind nebst den Nekrosen die massenhaft vorhandenen Mitosen (Abb. 6), auf die wir später zurückkommen werden. Sie sind zur Hauptsache in den Hauptstücken nachzuweisen, kommen aber vereinzelt auch in den Zwischen- und Schaltstücken vor. Am häufigsten sind Pro- und Metaphasen anzutreffen. Zweikernige Zellen in Zwischen- und Schaltstücken sind häufig. Die hyalintropfige Veränderung tritt hier stark zu Gunsten der Nekrosen und Mitosen zurück, die deutlich das Bild beherrschen.

Diese und die übrigen Befunde sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass bei den niedrigen Dosen fast ausschliesslich die Zwischen- und Schaltstücke sowie die Becher'schen Zellen Veränderungen aufweisen.

Bei hohen Dosen sind sowohl proximale wie distale Tubuli contorti verändert, die Hauptstücke mehr im Sinne der Nekrose, die Zwischen- und Schaltstücke mehr im Sinne der vakuolären Degeneration, der trüben Schwellung und der hyalintropfigen Veränderung. Die Zwischen- und Schaltstücke weisen relativ selten Nekrosen auf.

Regelmässig ist eine Glomerulonephrose zu beobachten, die ca. am vierten Tag am stärksten ausgebildet ist und in den folgenden Tagen reversibel zu sein scheint.

Der juxtaglomeruläre Apparat weist nirgends eine Veränderung auf.

Zur Erzeugung von Nekrosen bei der Ratte sind relativ hohe Dosen Natriumtartrat notwendig.

Nach mehrtägigem Ueberleben der Tartratvergiftung verschwinden die Schädigungen grösstenteils wieder.

Ratten	Dosis	Dauer	Glome- rulo- nephrose	Haupt- stück- nekrosen	Andere Haupt- stück- veränd.	Z., Sch.- und B.- Nekrosen	Andere Z., Sch.- und B.- Veränd.
R 7	1,0/kg	4. Tg. †	+	—	(+)	—	+++
R 1	1,5/kg	5. Tg. †	+	—	—	—	++
R 5	1,5/kg	8. Tg. †	(+)	—	—	—	+
R 3	3,0/kg	1. Tg. †	(+)	+++	++	++	++
R 18	3,0/kg	1. Tg. †	(+)	+	+	—	+++
R 21	3,0/kg	2. Tg. †	+	+	+	—	++
R 6	3,0/kg	3. Tg. †	+	—	+	—	+
R 2	3,0/kg	5. Tg. †	++	—	+	—	+++
R 4	3,0/kg	8. Tg. †	(+)	—	—	—	(+)
R 20	4,0/kg	2. Tg. †	+	+++	+	+	+++
R 8	4,0/kg	4. Tg. †	+++	+	++	—	++
R 9	6,0/kg	4. Tg. †	++	++	+	—	++
R 14	7,0/kg	6. Tg. †	++	++	+	+	++
R 12	7,0/kg	10. Tg. †	(+)	+	—	—	++
R 19	8,0/kg	1. Tg. †	(+)	+++	++	++	++
R 16	8,0 kg	3. Tg. †	++	++	++	+	++
R 15	8,0/kg	5. Tg. †	++	++	++	+	++
R 13	8,0/kg	8. Tg. †	+	+	++	+	++
R 10	9,0/kg	1. Tg. †	(+)	++	++	+	++

LEGENDE

Z.	= Zwischenstück
Sch.	= Schaltstück
B.	= Becherzellen
(+)	= schwach, vereinzelt
+	= deutlich
++	= ausgedehnt
+++	= sehr stark

Andere Veränderungen = Vakuoläre Degeneration, trübe Schwellung, hyalintropfige Veränderung, Mitosen

DISKUSSION

In der Einleitung haben wir auf die Möglichkeit der Schädigung und damit der Lokalisation des Entstehungsortes des Renins durch Injektion von Tartrat hingewiesen. Unsere Untersuchungen an den mit Tartrat vergifteten Rattennieren ergaben im Prinzip Schädigungen der Glomerula sowie der Hauptstücke und Mittelstücke. Der sog. juxtaglomeruläre Apparat war nicht sichtbar lädiert. Diese letztere Beobachtung spricht wie weitere in der Einleitung erwähnte Beobachtungen gegen die Hypothese einer Reninabsonderung durch die e-Zellen des Polkissens, bezw. myoepithelialen oder Goormaghtigh'schen Zellen.

Der für die Beantwortung der Frage nach dem Entstehungsort des Renins wichtigste Befund wurde nach Injektion kleiner Tartratdosen erhoben. Dabei überraschte die Tatsache, dass die Zwischen- und Schaltstückepithelien sowie die von ihnen abzuleitenden Becher'schen Zellinseln schon deutliche Veränderungen aufwiesen, während die benachbarten Hauptstücke unverändert blieben (Abb. 4 und Abb. 2). Diese Beobachtung führt zum Schluss, dass das Mittelstückepithel eine gewisse Affinität zum Tartrat hat, sich diesem Gift gegenüber aber relativ resistent verhält, da Nekrosen selbst bei hohen Dosen in diesen Tubuli selten anzutreffen sind. Die Schädigung dieser Abschnitte kann sowohl durch das die Lumina der Tubuli passierende Glomerulumfiltrat wie auch direkt auf dem Blutwege erfolgen. Letzterer Weg wäre für die Schädigung der Becher'schen Zellinseln wohl als einziger anzunehmen, da es sich hier um vollständig vom Mutterboden abgeschnürte Knospen handelt. Andererseits würde diese Annahme der Beobachtung entsprechen, wonach diejenigen Abschnitte der Zwischen- und Schaltstücke besonders geschädigt sind, welche direkt an Gefäßen anliegen (Abb. 1/2).

Die Veränderungen an den Hauptstücken hingegen, insbesondere die Hauptstücknekrosen, welche sich bei höheren Konzentrationen entwickeln, beruhen u. E. auf einer direkten Giftwirkung des Tartrats auf das Tubulusepithel. Das Tartrat wird nach Durchtritt durch die Glomerulaschlingen, die es ja im Sinne der Glomerulonephrose schädigt, zur Hauptsache in den Hauptstücken resorbiert.

Die Nekrosen liegen gruppiert, dazwischen befinden sich wenig oder nicht geschädigte Gebiete, welche offenbar den Glomerula bzw. Nephren, welche im Moment der Einwirkung des Tartrats gerade nicht tätig waren, entsprechen.

Ebenfalls als Folge einer Giftwirkung auf das Tubulusepithel fassen wir die bei Ratte 3 in den Hauptstücken massenhaft und in den Mittelstücken vereinzelt anzutreffenden Mitosen auf (Abb. 6). *Masson* bezeichnete solche unter Giftwirkung auftretende Mitosen als sog. Mitonekrosen, d. h. Mitosen, die in der Metaphase gestoppt werden. Dies geschieht dadurch, dass die anaphasische Kontraktion, welche die Stoffwechselprodukte, bes. CO_2 eliminiert, ausbleibt. Dies soll dann erfolgen, wenn die Zelle toxisch geschädigt oder zu hoch differenziert ist. Die Mitonekrose führt in der Folge zur Nekrobiose und zur Nekrose. Nach dieser Theorie erfolgt die mitotische Teilung sobald die Zelle ihr grösstmögliches Volumen erreicht hat, und ihre Diffusionsoberfläche im Verhältnis zum Zytoplasma für eine ausreichende Ernährung zu klein geworden ist. In diesem Augenblick befinde sich die Zelle in einem halb asphyktischen Zustand, der die Auslösung der Kondensationen und Lysen, welche die Mitose charakterisieren, zur Folge hätte. Die Mitose ihrerseits führe nach Teilung der Zelle zu einer Vergrösserung der Diffusionsoberfläche des Zytoplasma. Unsere Befunde unterstützen diese Theorie, indem einerseits die erwähnten Mitosen schon nach 24 Stunden ihr Maximum erreichen, also noch nicht als regenerative Erscheinung gewertet werden können. Andererseits ist das Verhältnis der Pro- und Metaphasen zu den Ana- und Telophasen sehr stark zu Gunsten der ersteren verschoben. Ferner sind die Zellen, in welchen Mitosen angetroffen werden, auffallend gross mit grobkörnigem Zytoplasma und häufig aus dem Zellverband gelöst. (Abb. 6/2). Diese Tatsachen könnten sehr wohl im Sinne der Theorie von *Masson* gewertet werden: die trübgeschwollenen Zellen könnten in ihrer Ernährung so stark geschädigt sein, dass sie um ihre Diffusionsoberfläche zu vergrössern sich zu teilen beginnen; die Mitosen würden aber infolge der Schädigung der Zelle durch das Tartrat im Stadium der Metaphase gestoppt und in den Tubuli liegen bleiben bis zur Nekrose der Zelle.

Abb. 5

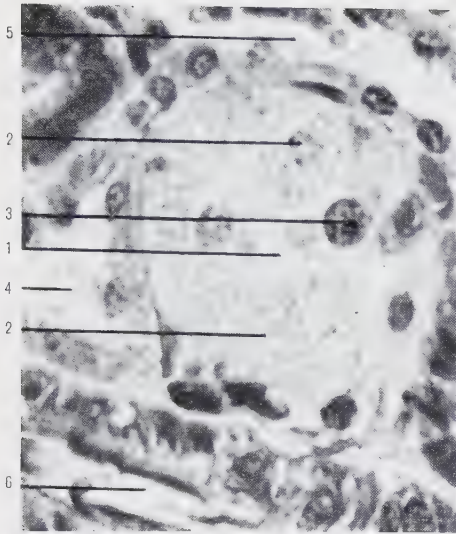


Abb. 6

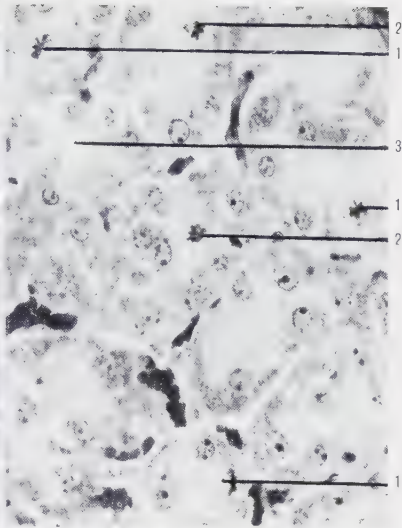


Abbildung 5

Ratte 7 erhielt 1,0 g/kg KG, am 4. Tag getötet
Vergr. 850 $\times$, Trichromfärbung

- 1 Trüb geschwollene Becher'sche Zellinsel ohne erkennbare Lichtung
- 2 Trüb geschwollene Zelle mit kaum erkennbarer Kernstruktur
- 3 Kern einer aus dem Verband gelösten Zelle
- 4 Schaltstück
- 5 Zwischenstück
- 6 Arteriole

Abbildung 6

Ratte 3 erhielt 3,0 g/kg KG, nach 24 Stunden getötet
Vergr. 360 $\times$, Trichromfärbung

- 1 Mitosen in Hauptstücken
- 2 Mitosen in aus dem Verband gelöster Hauptstückzelle
- 3 Zwischenstück

Die bei allen Ratten in mehr oder weniger schwerem Masse ausgebildete Glomerulonephrose ist ein Ausdruck für die Schädigung der Membranen der Kapillarschlingen durch das Tartrat (Abb. 7). Dabei gelangt Eiweiss in das Mesoangium, welches infiltriert und dadurch verdichtet wird, so dass die tiefblaue diffuse

Farbe bei Membranfärbung zustandekommt. Gleichzeitig erfolgt eine Verdickung der Grundhäutchen, ebenfalls durch Einlagerung von Eiweisstoffen. Das Wesen der Glomerulonephrose ist eine «Infiltration der azellulären Glomerulumbestandteile mit Eiweisstoffen» (*Zollinger*). Die Veränderungen an unseren Ratten würden einer subacuten bis chronischen Form der Glomerulonephrose entsprechen und sich umschreiben lassen als «degenerativ infiltrative Erkrankung der Kapillarschlingen mit ihrem Mesoangium» (*Zollinger*), die in den chronischen Stadien zu einer Kapillarsklerose führt.

Eine direkte Folge der Kapillarwandschädigung durch das Tartrat ist die trübe Schwellung und die hyalintropfige Veränderung des Hauptstückepithels. Diese Veränderungen entstehen dadurch, dass das durch die geschädigten Kapillaren hindurchgetretene Eiweiss, nach Imprägnation der azellulären Glomerulumbestandteile in das Glomerulumfiltrat übertritt und sodann in den Hauptstücken resorbiert und von deren Mitochondrien gespeichert wird (*Zollinger*). Diese werden dadurch grossblasig und nehmen statt der Stäbchenform Kugelgestalt an. Das gleiche Phänomen beobachtet man, wenn längere Zeit parenterale Eiweissgaben erfolgen. In diesem Falle ist die extrarenale Eiweisstoffwechselstörung primär, die Nierenschädigung sekundär, indem das im Uebermass angebotene Eiweiss die Kapillaren schädigt, dadurch die Glomerulonephrose hervorruft und in den Tubuli infolge Speicherung durch die Mitochondrien zur hyalintropfigen Veränderung führt. Das Tartrat hat hingegen eine primäre Kapillarschädigung zur Folge, wobei sonst nicht harnfähiges Plasma-Eiweiss in den Harn übertreten kann und ebenfalls von den Mitochondrien der Hauptstückepithelien gespeichert wird. Die Glomerulonephrose ist schon nach 24 Stunden nachweisbar. Sie erreicht ein Maximum nach ca. 4 Tagen (Abb. 7) und bildet sich anschliessend langsam zurück. Da diese Veränderung, wie vorgehend besprochen, auch durch parenterale Eiweissgaben erzeugt werden kann, ist sie nicht spezifisch für die Tartratschädigung und somit auch nicht verwendbar für die Lokalisation der Stätte der Reninproduktion. Sie ist vielmehr der Ausdruck einer Giftwirkung auf die Kapillarmembran,

Abb. 7

Abb. 8

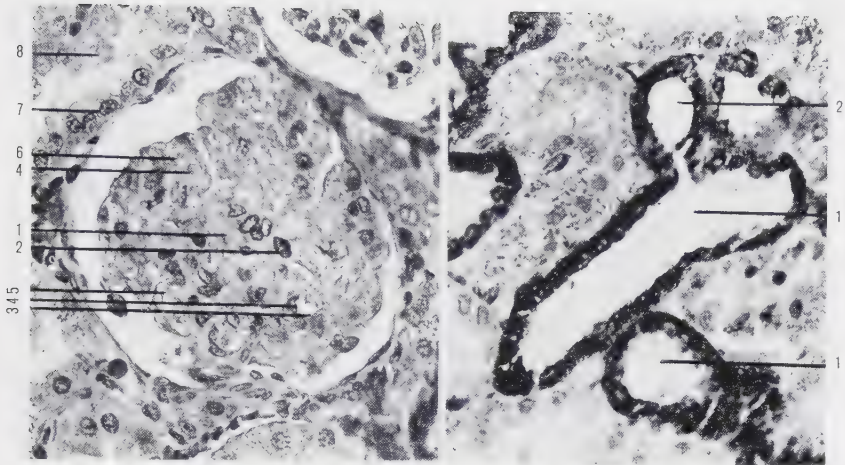


Abbildung 7

Ratte 8 erhielt 4,0 g/kg KG, am 4. Tag getötet
Vergr. 360 $\times$, Membranfärbung

Sehr schwere Glomerulonephrose mit deutlicher Verdichtung des Mesoangium, das die Schlingen zusammenpresst. Diese erscheinen blutleer

- 1 Verdichtetes Mesoangium
- 2 Mesoangium-Kern
- 3 Erhaltene Lichtung einer Schlinge
- 4 Endothelkern
- 5 Aufgesplittertes Mesoangium
- 6 Verdickte und gequollene Schlingenmembran
- 7 Macula densa
- 8 Geschädigte Zwischenstückzellen

Abbildung 8

Ratte 17 erhielt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 1 cc Lithiumcarmin, am
am 3. Tag getötet

Vergr. 360 $\times$, Versilberung der Mittelstücke nach da Fano

- 1 Zwischenstücke
- 2 Zwischenstückknospe mit Verbindungsgang

Wir haben festgestellt, dass der Sitz der Schädigung nach Tartratinjektion bei kleinen Dosen in erster Linie die Zwischen- und Schaltstücke wie die Becher'schen Zellen sind. Somit wird es in Zusammenhang mit dem endokrinen Charakter des Mittelstück-epithels (*Feyrter*) wahrscheinlich, dass das Renin von diesem Abschnitt des Nephrons gebildet wird. Diese Hypothese wird unterstützt durch die in der Einleitung bereits erwähnten Beobachtungen *Zollingers* an den Kittnieren und anderseits durch die Beschreibungen der «endokrinen Niere» (*Selye*). In beiden Fällen waren bei bestehender Hypertonie Glomerula und juxtaglomerulärer Apparat sowie Hauptstücke degeneriert. Dagegen waren die Sprossbildungen der Mittelstücke als solide epitheliale Stränge von typisch endokrinem Charakter in beiden Fällen regelmässig nachzuweisen und standen «als proliferative Erscheinungen in starkem Gegensatz zu den rein degenerativen der Glomerula und der Tubuli» (*Zollinger*). Diese Feststellungen sind anderseits gegen die Hypothese der Reninabsonderung durch die Hauptstückzellen (*Friedman* und *Kaplan*) anzuführen.

Feyrter wies ferner, wie bereits erwähnt, auf die Ähnlichkeit der Becher'schen Zellinseln mit den Paraganglien des Sympathikus hin. Dieser Vergleich führt zur Annahme eines funktionellen Zusammenhanges zwischen diesem Abschnitt der Niere und dem sympathischen Nervensystem. Ein Anteil des Sympathikus an der Entstehung des Hochdruckes ist ja, nach den therapeutischen Erfolgen der lumbalen doppelseitigen Sympathektomie bei der essentiellen Hypertonie zu urteilen, wahrscheinlich. Es wäre einerseits denkbar, dass bei dieser Operation die Zwischen- und Schaltstückknospen und die Becher'schen Zellinseln ihrer Innervation beraubt würden, was zur Abnahme der Reninproduktion führen könnte. Doch bedarf diese Hypothese der Klarstellung der nervösen Verbindungen der Zwischen- und Schaltstückknospen mittels verfeinerter Methoden. Heute lässt sich dieser Abschnitt der Niere nur durch die Versilberung gesondert darstellen.

Anderseits wird vermutet, dass eine Uebererregbarkeit des Sympathikus im Splanchnikusgebiet und damit in der Niere einen chronischen Gefässspasmus auslöse. Dieser chron. Gefäss-

spasmus hätte durch Drosselung der Blutzufuhr zur Niere eine Anoxaemie des Nierenparenchyms zur Folge, welche zu einer gesteigerten Reninproduktion und damit zur Hypertonie führen würde. Die Sympathektomie würde in diesem Fall nur den chronischen Gefäßspasmus lösen, der als auslösender Faktor bei der essentiellen Hypertonie in Frage käme.

Die Hypothese der Reninabsonderung durch das Mittelstückepithel und seine Abkömmlinge bedarf noch weiterer Sicherstellung. Es könnte dies z. B. an Hand von Tartratapplikationen bei Ratten geschehen, welche an Hypertonie leiden. Andererseits scheint es uns sehr wichtig durch genaue histologische Untersuchungen der Nieren von hypertensiven Ratten festzustellen, ob die Zwischen- und Schaltstückknospen sowie die Becher'schen Zellen tatsächlich bei renaler Hypertonie vermehrt sind.

Abb. 9

Abb. 10

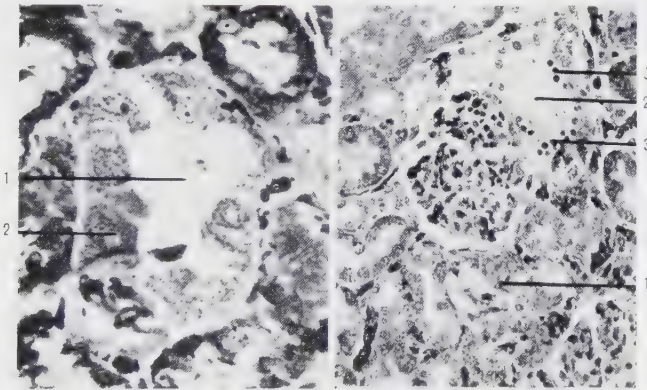


Abbildung 9

Ratte 2 erhielt 3,0 g/kg KG, am 5. Tag getötet
Vergr. 360 $\times$, Heidenhain'sche Eisenhaematoxylinfärbung der Mitochondrien

- 1 Zwischenstück
- 2 Zwischenstückzelle mit grobkugeligen Mitochondrien

Abbildung 10

Ratte 3 erhielt 3,0 g/kg KG, nach 24 Stunden getötet
Vergr. 180 $\times$, Trichromfärbung

- 1 Hauptstücknekrose
- 2 Nekrobiotisches Zwischenstück
- 3 Pyknosen

ZUSAMMENFASSUNG

Seit den Versuchen von *Friedman* und *Kaplan* wissen wir, dass die durch Tartrat geschädigte Niere fast keinen Gehalt an Renin mehr aufweist. Wir können somit an Hand der genauen Lokalisation der histolog. Veränderungen in der Niere nach Tartratinjektion auf den Entstehungsort des Renins schliessen.

Bei niedriger Dosierung des Tartrates weisen nur die Zwischen- und Schaltstücke und die Becher'schen Zellen histologisch fassbare Veränderungen auf. Es besteht also eine gewisse Affinität dieser Abschnitte des Nephrons zum Tartrat, dagegen verhalten sie sich diesem Gift gegenüber relativ resistent, da in ihnen Nekrosen selbst bei hohen Dosen selten zu beobachten sind. Die Veränderungen des Mittelstückepithels und seiner Abkömmlinge bei kleinen Dosen deuten wir als eine spezifische Schädigung durch das Tartrat. Wir schreiben daher diesem Abschnitt des Nephrons, der sich anderseits durch verschiedene auf eine innersekretorische Tätigkeit hinweisende Eigenschaften auszeichnet, die Absonderung des Renins zu.

Die Glomerula weisen in allen Fällen eine Glomerulonephrose auf, die wir als Zeichen einer unspezifischen Kapillarschädigung deuten.

Die Hauptstücke sind bei hohen Dosen grösstenteils nekrotisch, was u. E. auf eine direkte unspezifische Giftwirkung des Tartrats auf das Tubulusepithel zurückzuführen ist. Ferner erhielten sie in einem Fall massenhaft Mitosen, die wir als Mitonekrosen auffassen.

Wir weisen zum Schluss auf einen möglichen funktionellen Zusammenhang zwischen dem Sympathikus und den Mittelstückknospen bzw. Becher'schen Zellen hin.

Die Resultate unserer Untersuchungen scheinen zu bestätigen, dass die Reninproduktion im Bereich der Mittelstücke vor sich geht.

SCHLUSSWORT

Herrn P.-D. Dr. H. U. Zollinger möchte ich für seine Anregungen und die mir freundlich gewährte Unterstützung meinen Dank aussprechen.

LITERATUR-VERZEICHNIS

- Appelt, H.*: Zeitschrift für mikr. anat. Forschung, 45, 179, (1939)
- Becher, H.*: Morphol. Jb. 85, 324, (1937)
Anat. Anz. 83, 134, (1936/37)
- Feyrter, F.*: Morphol. Jb. 88, 65, (1942)
Virchow Archiv 306, 135, (1940)
- Friedman, M. und Kaplan, A.*: J. Exp. Med. 77, 65, (1943)
- Goldblatt, H. et al.*: J. Exp. Med. 77, 297, 309, (1943)
- Goormaghtigh, N.*: La Fonction endocrine des Arterioles rénales. Librairie R. Fonteyn-Louvain 1944
- Graef and Proskauer*: Amer. J. Path. 21, 779 (1945)
- Horn, H.*: Arch. Path. 23, 71 (1937)
- Kaufmann, W.*: Amer. J. Path. 18, 783, (1942)
- Masson, P.*: La Mitonécrose, Masson & Cie. (1934)
- Oberling, Ch.*: Amer. J. Path. 20, 155, (1944)
- Peter, K.*: Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Nieren. Fischer, Jena, (1909)
- Potter, H. C. und Bell, E. T.*: Amer. J. Med. Sc. 149, 236, (1915)
- Rather, L. J.*: J. Exp. Med. 87, 163, (1947)
- Schloss, G.*: Helv. Med. Acta, 12, 777, (1945)
Acta anat., 1, 365, (1946)
Acta anat., 6, 80, (1948)
- Selye, H.*: Textbook of Endocrinology, Université de Montréal, Can. (1947)
- Suzuki, T.*: Zur Morphologie der Nierensekretion, Fischer, Jena (1912)
- Underhill, Frank P. et al.*: J. Exp. Med. 18, 322, (1913)
- Zimmermann, K. W.*: Zeitschrift f. mikr. anat. Forschung 32, (1933)
- Zollinger, H. U.*: Helv. med. Acta 12, Fasc. 1, (1945)
Schweiz. Med. Wochenschrift 46, 1095, (1949)

CURRICULUM VITAE

Am 23. Juli 1922 wurde ich in Berlin geboren. Die Primar- und Mittelschule besuchte ich in Paris, wo ich im Juli 1939 die staatliche, französische Maturität am Lycée Pasteur bestand. Mit Ausbruch des Krieges kam ich in die Schweiz zurück und erhielt nach zweijährigem Besuch des Lyzeums an der Kantonsschule Luzern das kantonale Maturitätszeugnis.

Nach einem Studium von 15 Semestern an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich absolvierte ich das eidgen. med. Staatsexamen im Mai 1949.

